

儿童线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征 1 例报道并文献复习

柯晓煜 龚燕梅 李晗宇 黄顺梅 张宏宇

【中图分类号】 R725.8 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)02-0235-02
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.027

线粒体脑肌病(mitochondrial encephalomyopathy, ME)是一类少见的线粒体结构和(或)功能异常导致中枢神经系统和肌肉组织等多系统功能障碍的疾病,其中线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)为最常见类型,且其属于儿科罕见病,因其早期临床表现不典型常易误诊。本科曾收治 1 例 MELAS,现报道如下。

1 病 例

患者,男,10 岁,湖北籍,汉族。因“四肢抽搐、左侧肢体乏力伴意识不清 1 d”于 2015 年 11 月 5 日由急诊科以“抽搐待查”入院。入院后患儿频发四肢抽搐,伴左侧口角及左侧颜面部抽搐,伴意识不清、双眼上翻、牙关紧闭、口吐白沫、脸色青紫等,有舌咬伤及大小便障碍;每次持续 3~4 min,7~9 次/d,发作间期意识恢复,左侧肢体活动度较右侧减少,精神疲软。

既往史:3 月前患者因“头痛伴呕吐”在当地医院就诊,行头颅 MRI 提示“脑梗死”,予以抗血小板聚集、营养神经等治疗后好转出院。自幼身高、体重较同龄儿差,运动耐受性降低,学习成绩差。其母身材矮小、耳聋、糖尿病,其姐患“脑瘫”。

体格检查:T 36.8℃,BP 82/57 mmHg, P108 次/min, R20 次/min,神清,精神差,查体不合作;双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音;心律齐,未闻及病理性杂音;腹软,全腹部无压痛及反跳痛,双下肢无水肿。神经内科查体:神清、构音不清,认知功能检查不配合,双侧瞳孔等大等圆, D=4.0 mm,对光反射灵敏,双侧眼球运动充分等称,无眼球震颤,左侧肢体肌力 3 级,右侧肢体肌力 5 级,四肢肌张力正常,双侧肱二头肌、桡骨膜反射(++),双侧膝腱反射、跟腱反射(+++),左侧踝阵挛(+),双侧巴氏征(-),深浅感觉和共济运动检查不配合,脑膜刺激征(-)。

实验室检查:乳酸 8.79 mmol/L,血常规、凝血功能、肝肾功能、电解质、空腹血糖、输血全套、微生物指标、免疫全套

等指标均未见明显异常。尿有机酸气相色谱-质谱联用(GC/MS)分析显示尿中检出大量乳酸、己二酸,中-大量 4-羟基苯乙酸,4-羟基苯丙酮酸,少量丙酮酸,检出大量药物代谢产物,符合高乳酸血症尿有机酸改变。血氨基酸和酰基肉碱串联质谱检测显示戊二酰肉碱(C5DC),己酰肉碱(C6)水平高于正常;谷氨酸(Glu),丝氨酸(Ser)水平高于正常;其他酰基肉碱和氨基酸水平在正常范围。血/血滴纸片极长链脂肪酸含量分析显示血浆中 C24:0/C22:0, C26:0/C22:0 增高, C22:0 降低, C24:0, C26:0 正常。

影像学检查:脑电图提示右侧大脑半球可见棘慢波,脑电图中-重度异常。头颅 CT 示右侧额颞叶及左侧枕叶、双侧顶叶可见多发低密度影,伴右侧额顶叶脑沟变浅、消失。头颅 MRI+DWI 示右侧额顶叶、右侧岛叶、左侧枕叶皮层及皮层下多发病灶,病变区 DWI 上呈高信号(图 1)。颅脑 CTA 提示血管未见明显异常。头颅 MRS 示双侧基底节 N 乙酰天门冬氨酸(NAA)峰未见明显减低,乳酸峰可见;右侧额顶叶病变区 NAA 峰降低, NAA/Cr=0.90,并可见升高的乳酸峰;左侧枕叶病变区 NAA 峰降低, NAA/Cr=0.78,乳酸峰升高。

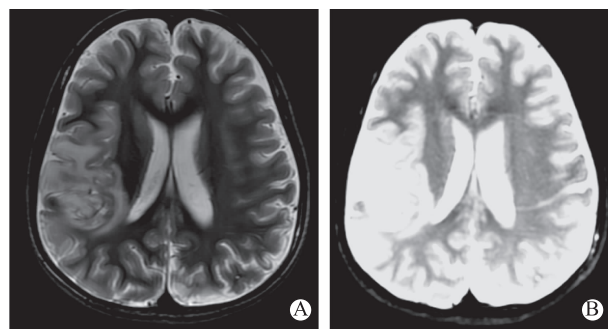


图 1 患儿头颅 MRI 表现 A 为 MRI 示右侧额顶叶、右侧岛叶、左侧枕叶皮层及皮层下多发病灶;B 为 DWI 示病变区 DWI 上呈高信号

病理特点:右侧肱二头肌活检显示镜下肌纤维大小形态基本正常,免疫组化示较多数量(约 10%)的肌纤维呈 RRF 样。骨骼肌组织电子显微镜示大多数肌细胞结构正常,少数细胞可见局灶性肌丝溶解或节段性肌原纤维断裂溶解,未见肌纤维萎缩或再生改变;部分肌细胞肌膜下线粒体显著增多,线粒体形态不规则,大小不一,其中未见包涵体结构;部分细胞肌原纤维间可见散在的脂滴沉积或见糖原颗粒增多;

基金项目:湖北省自然科学基金(2017CFB479)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院急诊内科(柯晓煜);宁波市镇海区人民医院神经内科(龚燕梅);浙江大学医学院附属第一医院老年病科[李晗宇 黄顺梅(通信作者)];武汉轻工大学生物制药与工程学院(张宏宇)

肌纤维间隙未见炎性细胞浸润,提示线粒体肌病(图2)。

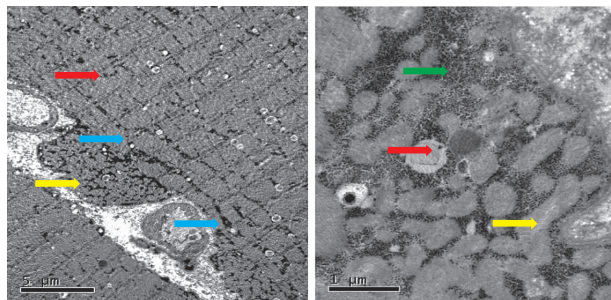


图2 骨骼肌电镜表现 黄色箭头示显著增多的线粒体;蓝色箭头示局灶性溶解肌丝或节段性断裂溶解肌原纤维;红色箭头示散在的脂滴沉积;绿色箭头示糖原颗粒增多

基因检测:患者 mtDNA 基因位点 A3243G 存在突变,其余检测位点(T3271C、A8344G、T8356C)未见异常。

治疗及转归:左乙拉西坦控制癫痫,并增强代谢治疗如 ATP、辅酶 Q10、脂溶性维生素Ⅱ等,抽搐未再发作,左侧肢体肌力 4⁺级,右侧肢体肌力 5 级,精神较前明显好转后出院,嘱院外继续治疗,定期神经内科门诊复诊,不适随诊。

2 讨论

随着线粒体脑肌病检查技术的发展,越来越多的患者被确诊为线粒体脑肌病,患病率高达1/6 000,也越来越引起临床医生的关注。线粒体脑肌病临床表现多样且不典型,常常被误诊。据文献报道线粒体脑肌病患者基因突变位点较多,而 MELAS 是最常见的线粒体脑肌病类型之一,与其相关的线粒体基因突变位点已有 30 个以上。MELAS 是母系遗传性疾病,好发于儿童和青少年,致残率和致死率较高,因此尽早确诊和干预以改善 MELAS 患者生活质量,延长患者生命。

2002 年 Lizuka 等人提出了 MELAS 综合征的诊断标准:(1)至少有 1 次卒中样发作;(2)急性期在 CT 或 MRI 上可见与临床表现相关的病灶;(3)脑脊液乳酸水平升高;(4)肌肉活检显示 Gomori-三色法染色可见具有标志性的破碎红纤维(RRF);SDH 染色可在肌纤维肌膜下区域见增生的线粒体,组织内可见 SDH 强阳性血管;符合前 3 条为临床诊断,4 条均满足可确诊。另有学者提出将血乳酸水平升高作为诊断标准之一。支持症状包括卒中样发作、癫痫、眼外肌麻痹及肌无力、反复发作的头痛和呕吐。其他临床特征可能包括心肌病、耳聋、智力低下、发育迟缓或认知衰退、糖尿病、胃肠道紊乱(便秘和/或肠易激综合征)、偏头痛、进行性眼外肌麻痹、视网膜病变、运动不耐受、肌肉损伤和精神症状。

本例患者具备 MELAS 的一些临床特征:10 岁儿童,发育迟缓,智力下降,身材矮小,运动耐受性降低,既往有头痛伴呕吐史,以症状性癫痫及卒中样症状发病入院,病程迁延,急性发作性症状,曾在外院诊断为“脑梗死”;患者系 10 岁儿童,结合其母亲身材矮小、耳聋、糖尿病,其姐患“脑瘫”,需考虑有无遗传性疾病。Nesbit 等人研究提出针对反复发作的

难以解释的神经系统症状,且在儿童和青少年起病,应警惕遗传性疾病如 MELAS 疾病,如果只对经典症状怀疑 MELAS 疾病,那么会错过许多 MELAS 的诊断。该疾病首次发病,临床表现往往不典型,部分患者甚至在发作后尚可部分缓解。该疾病相对较少见,因家人无法提供明确的家族史,且基层医院医生认知不足及检查手段的缺乏等原因都是导致误诊误治的重要因素。事实上,MELAS 患者广泛的临床表现常常最初会被误诊为癫痫、脑梗死、脑炎、重症肌无力、胃肠道或心脏疾病,导致不适当治疗并延迟治疗机会。

为明确诊断,本研究进行了生化检测、影像学检查。本例患者头颅 CT 提示右侧额颞叶及左侧枕叶、双侧顶叶可见多发低密度影,曾考虑脑梗死可能。进一步头颅 MRI + DWI 显示右侧额顶叶、右侧岛叶、左侧枕叶皮层及皮层下多发病灶。但脑梗死患者一般为中老年人,有糖尿病、高血压病、高脂血症、动脉粥样硬化或心源性等危险因素,而且病灶常好发于大脑前动脉和中动脉或大脑后动脉等血管支配区域,而该患者病灶不按血管走行分布,且存在新旧交替病灶,不支持脑梗死诊断。颅脑 CTA 提示血管未见明显异常,进一步排除脑血管性疾病。此外,本例患儿感染及免疫相关指标均无明显异常,可排除病毒性脑炎、自身免疫性脑炎等疾病。MRS 提示病灶区域 NAA 峰降低,并可见升高的乳酸峰;入院后血尿检查均提示高乳酸血症,其临床表现和实验室检查均为 MELAS 诊断提供依据。

然而,MELAS 疾病确诊尚需进一步检查如肌肉活检、线粒体呼吸链复合物酶活性检测或基因检测。本例患者右侧肱二头肌活检提示镜下肌纤维大小形态基本正常,有数量较多(约 10%)的肌纤维呈 RRF 样,散在分布,提示线粒体肌病;骨骼肌组织电子显微镜示大多数肌细胞结构正常;部分肌细胞肌膜下线粒体显著增多,线粒体形态不规则,大小不一,其中未见包涵体结构;部分细胞肌原纤维间可见散在的脂滴沉积或见糖原颗粒增多;肌纤维间隙未见炎性细胞浸润,提示线粒体肌病。组织病理检查为患者 MELAS 诊断提供了最明确的依据。基因检测提示患者 mtDNA 基因存在 A3243G 突变,其余检测位点(T3271C、A8344G、T8356C)未见异常。本例 MELAS 患者基因存在 A3243G 突变,与其他 MELAS 相关报道相符。因此,根据 MELAS 综合征的诊断标准,本例患者至少有 1 次卒中样发作,CT 和 MRI 上均可见与临床表现相关的病灶,高乳酸血症,肌肉活检可见具有标志性的破碎红纤维(RRF),而且基因检测提示患者 mtDNA 基因存在 A3243G 突变,可确诊为 MELAS。

本病例提示因 MELAS 患者最初的临床症状和体征具有非特异性而难以明确诊断,但应考虑该疾病的可能性以免漏诊甚至误诊。虽然目前 MELAS 患者的治疗方案有限,但早期明确 MELAS 诊断能避免不适当的治疗,尽早干预并预防并发症,且有利于患者进行遗传咨询并特异性地干预其代谢异常环节,以在一定程度上改善患者预后。

(2018-08-29 收稿)